Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Thioacetamid-Lebercirrhose bei Ratten und ihre Veränderung durch Splenektomie mittels Bestimmung durch Transaminasen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jürgen Weiß

aus Breslau

Marburg 1969

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Thioacetamid-Lebercirrhose bei Ratten und ihre Veränderung durch Splenektomie mittels Bestimmung durch Transaminasen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jürgen Weiß

aus Breslau

Marburg 1969

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 10.2.1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub
Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Streicher
Correferent: Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. H. Heuser

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	Einleitung	3
II	Hauptteil	11
	a) Fragestellung	11
	b) Methodik	13
	c) Versuchsanordnung	13
	d) Operationsmethode	14
	e) Methode zur Transaminasebestimmung	15
	f) Meßergebnisse von GOT i. S.	16
	g) Meßergebnisse von GPT i. S.	18
	h) Meßergebnisse von GPT-GOT i. S.	20
	i) Meßergebnisse der GPT i. S. -Aktivitäten	21
	j) Meßergebnisse der GOT i. S. -Aktivitäten	23
	k) Meßergebnisse der Gewichtsbestimmungen	25
	l) Statistische Auswertung	27
	m) Histologische Ergebnisse	28
III	Zusammenfassende Betrachtung der experimentellen Ergebnisse	30
IV	Zusammenfassung	31
	Literaturverzeichnis	33

In der Arbeit vorkommende Abkürzungen

α = Durchschnitt

Q = Quotient zur Signifikanzprüfung zweier Mittelwerte

σ = Streuung eines Kollektives

Z = Zufallsgrenze

n = Anzahl der Versuchstiere einer Gruppe

I Einleitung

Die Aufgaben der Milz werden in den letzten Jahrzehnten durch die sich ständig verfeinernden und weitreichenderen Untersuchungsmethoden, wie Hepatolienographie, Hämatologische Untersuchungen, Splenoportographie- und manometrie, Milzpunktion, Funktionsuntersuchungen (Adrenalin- und ACTH-Test, Leukocytenreizkurven, intrasplenaler Adrenalintest), Splenoszinthigraphie, in einem anderen Licht gesehen. Hielt Paracelsus im 16. Jahrhundert die Milz noch für ein entbehrliches Organ, das nur Fieber, Härten und Fäulnis erzeugen könne, so beschrieb Banti 1883 ein Krankheitsbild (M. Banti), das mit starker Milzvergrößerung begann und mit Lebercirrhose endete, und mit dem Beginn des 20. Jahrhunderts erkannte Katznelson (1917) den Einfluß der Milz auf den M. Werlhoff (72). Heute ist man der Ansicht, daß die Milz zwar nicht lebenswichtig, jedoch nicht unbedeutend in der Pathogenese einzelner Erkrankungen ist. Die normale Milz baut pathologisch geformte Erythrocyten ab, sie beeinflußt die Ausschüttung von Leukocyten, sie soll einen Schutzfaktor gegen Elektronenbestrahlung haben, sie bildet Antikörper gegen fremde Substanzen und Autoantigene, sie hat die Abbaufähigkeit fremder Substanzen (Zellen, Bakterien, Proteine), sie hilft den Serumproteinspiegel konstant zu halten. Die Milz beherbergt 1/4 des RES.

In den letzten Jahren rückt die Bedeutung der Milz als Produzent von Antikörpern und damit ihre Bedeutung bei den sog. Autoaggressionskrankheiten in den Mittelpunkt des Interesses. Gelin (13) vermutete schon 1955, daß durch chronische Infekte in der Milz eine verstärkte Antikörperbildung einsetzt, die auf die Leber übergreift und dort eine mesenchymale Reaktion auslöst. Im Laufe der Zeit zerstört diese mesenchymale Reaktion das Parenchym und es entsteht das Bild einer Zirrhose. Dies gilt besonders für die Virus-Hepatitis, bei der es bei entsprechender Disposition zur Sensibilisierung des Organismus gegen die geschädigten Leberzellen kommen kann. Der Milz käme dabei eine aktive Rolle im Geschehen als Antikörper-Bildner zu. Die Milzvergrößerung wäre somit nicht nur hämodynamischen Ursprungs, wie man bis dahin glaubte, sondern Ausdruck der Funktionssteigerung.

Beickert (4) fand auto-immunologische Zweiterkrankungen (eine) erworbene hämolytische Anämie mit positivem Antiglobulintest und eine Dermatomyositis) im Gefolge von Hepatitiden und glaubte an eine Sensibilisierung durch Lebergewebe, wobei die gebildeten Antikörper unspezifisch sind und auch andere Zellen angreifen können.

Duesberg (11,12) berichtet, daß durch Fehlleistung der Milz viele Krankheiten negativ beeinflußt werden und durch fehlerhafte Produktion von Antikörpern auch Leberschädigungen verursacht werden können. Er fordert daher eine wesentliche Erweiterung der Indikation zur Milzexstirpation als es bisher der Fall ist.

Seit dem ersten, sicher überlieferten Bericht von Viard (1581) (72), der die erste Exstirpation einer prolabierten und verletzten Milz vornahm, ist die Diskussion über die Indikation zur Splenektomie bis heute noch nicht abgebrochen.

Die Splenektomie kommt u. a. auch bei verschiedenen Lebererkrankungen in Betracht, wobei die Ergebnisse dieser Operation aus zwei Gründen von den Autoren unterschiedlich beurteilt werden:

1) Es stehen andere Operationsmethoden zur Verfügung, wie die Anastomosebildung zw. V. cava und V. porta, bzw. der splenorenale shunt oder die partielle Leberresektion (56).

2) Die Rolle der Milz bei der Leberzirrhose ist bisher immer noch nicht endgültig geklärt. Zwar kommt es in 85% von Leberzirrhose zu einem Milztumor, jedoch wird an der ursprünglichen Erklärung dafür, nämlich, daß dieser Tumor hämodynamisch bedingt ist, von vielen Autoren gezweifelt. Diese Autoren (4, 11, 12, 13, 14a) vermuten heute mehr eine immunologische Erkrankung von Leber und Milz, die zur Splenomegalie und Zirrhose führt, wobei die Milz aktiver Antikörperbildner ist. Die Splenektomie führt demnach zu einem Ausfall des Antikörperbildenden Gewebes und so zu einer Besserung.

Glagov (14a) fand bei Zirrhosen vermehrt Zellen mit Pyroninaktivität in der Milz und in den Lymphknoten. Diese gesteigerte Aktivität als ein Zeichen von Gammaglobulinbildung in diesen Zellen stand in enger Korrelation zur Erhöhung der Gammaglobulinfraktion im Blut. Bei manchen Zirrhosen findet man eine enorme Vermehrung der Antikörper, die zur Gammaglobulinfraktion gehören.

Germer (14) schreibt, daß bei splenomegaler Leberzirrhose mit Zytopenie nach Milzexstirpation zwar die corpusculären Elemente des Blutes ansteigen und auch das subjektive Allgemeinbefinden des Patienten sich gebessert hat, jedoch die Blut-Eiweiß-Relation keine Veränderung erfährt, sodaß ein Einfluß auf die Leberzirrhose selbst nicht anzunehmen ist.

Streicher (65) sagt, daß die splenomegale Markhemmung bei verschiedenen Milzkrankheiten kein Krankheitsbild sui generis ist, wie z.B. bei M. Banti, auf den die Splenektomie sich in jedem Stadium positiv auswirkt. Bei Leberzirrhose hat seiner Ansicht nach die Splenektomie nur eine palliative Bedeutung, da keine Heilung der Grundkrankheit eintritt. Allerdings kommt es zur Besserung des Krankheitsbildes durch Aufhebung der sekundären Markhemmung und der Blutungsbereitschaft der Oesophagusvarizen.

Jedlicka (34) weist daraufhin, daß bei kongestiven Splenomegalien, die durch Überdruck im Pfortadergebiet und durch prähepatische Stauung bei Milzvenenthrombose bedingt sein können, die vergrößerte Milz das portale System erheblich belastet und die Splenektomie bei splenomegaler Leberzirrhose oft lebensrettend sein kann. --- Nach seiner Ansicht führen die hyperplastischen Splenomegalien, bei denen eine reaktive oder primär idiopathische Hyperplasie des lymphatischen oder reticulären Gewebes vorliegt, nur selten zur Splenektomie. Eine lymphoreticuläre Hyperplasie soll dort vorkommen, wo sich klinisch die Merkmale eines Hypersplenismus mit einer vergrößerten Milz zusammenfinden. Splenomegaler Hypersplenismus und immuntoxische Hämopathien haben ähnliche Symptome und Therapie: Splenektomie, ACTH, Cortison.---- Er glaubt auch die Banti-Krankheit auf immuntoxische Weise erklären zu können und bei bestimmten posthepatitischen Leberzirrhosen autoimmuntoxische Vorgänge zu sehen, da die Splenektomie zur Besserung des Krankheitsbildes führen kann.

1958 veröffentlicht Basu (2) eine Arbeit über "chronische Splenomegalie und ihre Beziehungen zur Pathologie der Leber", in der er nachweist, daß die frühzeitige Splenektomie die Therapie der Wahl ist, falls die Leberschädigung nicht irreversibel ist. Bei diesen Fällen handelte es sich um Milzveränderungen nach Malaria, die ungenügend oder zu spät therapiert worden waren. Die Lebererkrankungen waren Folge des durch die Milzerkrankung erhöhten Pfortaderdruckes. Es kam dadurch zu einem circulus vitiosus.

Krauss, Heilmeyer, Weinreich (40) stellen der Indikation zur Splenektomie bei Banti-Syndrom, der echten Banti-Krankheit und splenomegalen Leberzirrhose die Anastomoseoperation entgegen.

Für eine kombinierte Behandlung der Leberzirrhose sprechen sich Weinreich, Creutzfeldt, Kümmerle (82) aus. Sie begründen dies damit, daß zwar die Splenektomie in manchen Fällen von Leberzirrhose einen günstigen Einfluß auf die Erkrankung hat und auch zu einer Normalisierung des Blutbildes führt, jedoch kaum eine Senkung des Pfortaderdruckes herbeiführt. Die porto-cavale Anastomose (end-zu-Seit) hat dagegen zu einer Senkung des Pfortaderdruckes geführt und die Blutung beseitigt, jedoch zur Verschlechterung der Leberfunktion und subjektiven Beeinträchtigung geführt. Sie empfehlen die Splenektomie, kombiniert mit einem splenorenalen shunt.

1960 schreibt Streicher (69), daß die Therapiearten bei hepatolienalen Krankheiten in Bezug auf den Dauererfolg stark umstritten sind. Im Hinblick auf die Oesophagusvarizenblutung als Indikation zur Operation ist die Anastomoseoperation der Splenektomie nicht überlegen. Er empfiehlt bei Banti-Milzzirrhose und bei überwiegendem Überfüllungshochdruck die Splenektomie. Bei Stauungshochdruck, besonders bei Leberzirrhose kann seiner Ansicht nach noch kein Urteil über den Wert der Anastomoseoperation abgegeben werden.

In einer anderen Arbeit sagt Streicher (71), daß die Milz bei der Bildung von Serumproteinen (speziell Gammaglobulinen) beteiligt ist und eine wichtige Rolle im Eisenstoffwechsel hat. (Die Milz hat den größten Eisengehalt des Organismus. Sie speichert Eisen, das beim Hb-Abbau frei wird und auch parenteral zugeführtes Eisen. Nach Splenektomie steigt die Eisenausscheidung an und der Serum-Eisen-Spiegel sinkt ab, da das Eisen nicht mehr so gut gespeichert werden kann.). Die Milz

beeinflußt auch die Erythrocytenbildung. Die Milz ist demnach nicht überflüssig, aber auch nicht unentbehrlich. Nach Milzexstirpation stellen sich die geänderten Funktionsabläufe und Regelkreise nach Jahren wieder ein, da der Körper über genügend Kompensationsmöglichkeiten verfügt (Knochenmark, Lymphknoten, Leber).

Gütgemann, Schreiber, Schriefers (20) diskutieren als Therapiemöglichkeit beim Pfortaderhochdruck der Leberzirrhose die Anastomoseoperation bzw. die Splenektomie. Sie halten auf Grund eigener Erfahrung die porto-cavale-Anastomose für die Methode der Wahl und die Splenektomie als Notmaßnahme. Nach Splenektomie sahen sie keine Besserung der Zirrhose und des subjektiven Befindens, keine Besserung der Varizenblutungsgefahr, keine Besserung der Leberfunktionen. Ihrer Ansicht nach gibt es keine Beweise dafür, daß die Milz oder die Splenomegalie Ursache und nicht Folge der Zirrhose ist, wobei allerdings eigene immunologische Untersuchungen noch ausstehen.

Nach Meythaler und Sölla (48) soll die Splenektomie dann bei Leberzirrhose erwogen werden, wenn eine "Krankheitsdominante Milz" mit den Zeichen einer sekundären Hypersplenie bei Splenomegalie das klinische Bild beherrscht. In diesen Fällen führt die Splenektomie zu einer subjektiven Besserung durch die Normalisierung des peripheren Blutbildes. Wichtig ist, daß das operative Risiko gegenüber dem porto-cavalen shunt nicht so groß ist.

Varay, Mallarmé (77) äußern sich zum Problem der Splenektomie bei Leberzirrhosen. Da ihrer Ansicht nach diese Operation keinen Einfluß auf die portale Hypertension hat, ist sie nur bei Hypersplenie-Syndrom (Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie) indiziert. Bei ausgeprägter Hypersplenie und geringer portaler Hypertension empfiehlt er zweizeitiges Vorgehen, d.h. Splenektomie und später porto-cavale Anastomose. Bei Hypersplenie und ausgeprägter portaler Hypertension rät er zur Splenektomie und splenorenalem shunt.

Veith, Luck, Murray (78) schreiben in ihrer Arbeit die "Wirkung der Splenektomie auf hemmende Maßnahmen bei Mensch und Hund", daß nach ihren Beobachtungen einer routinemäßigen Splenektomie keine maßgebliche Rolle bei der Hemmung von Immunreaktionen zugesprochen werden kann.

Duesberg (12) befürwortet die Splenektomie, da sämtliche Leistungen der Milz entbehrlich und zum Teil auch ersetzbar sind. Zudem hat die Splenektomie einen günstigen Effekt auf den Gesamtorganismus. So kommt es z.B. bei Panmyelopathien, Osteomyelofibrose, Leukämie, Reticulose, Sepsis lenta zu klinischen und symptomatischen Besserungen nach Splenektomie.

- - - - - -

Der Morbus Banti ist eine primäre Erkrankung der Milz verschiedener Ursache, der in drei Stadien verläuft und schließlich zur Leberzirrhose führt. Nach Streicher (72) wird der Morbus Banti in Parallele zur Leberzirrhose als Milzzirrhose bezeichnet. Eine einheitliche Ätiologie des Krankheitsbildes ist bisher unbekannt. Histologisch unterscheidet sich diese Leberzirrhose von der Zirrhose ohne Morbus Banti, daß die entzündlichen mesenchymalen Veränderungen gegenüber den Schädigungen des Parenchyms erheblich überwiegen. Das typische Bild der Laennec-Zirrhose soll sich selten finden. Heilungen durch Splenektomie werden nach Streicher nur im ersten Stadium der Erkrankung erreicht, später führt diese Operation nur zur Besserung des Krankheitsbildes (65).

Unter dem Banti-Syndrom versteht man nach Everbeck die bei Dekompensation des portalen Kreislaufes auftretenden Symptome und die hierzu führenden Krankheitsbilder = hämodynamische Milzdekompensationen (72).

M. Tomassini (76) empfiehlt die Splenektomie beim Banti-Syndrom besonders in Frühfällen. Durch diese Operation wird nach seiner Ansicht auch die Knochenmarkshemmung aufgehoben.

Streicher (65) rät 1957 zur Splenektomie beim Morbus Banti im ersten Stadium, da hierdurch eine Heilung eintritt. Auch in späteren Stadien führt diese Operation zur Besserung.

H. Krauss, L. Heilmeyer, J. Weinreich (39) berichten 1959 über 29 Fälle von Banti-Syndrom, M. Banti und splenomegaler Leberzirrhose. Einer starb unmittelbar nach Splenektomie, vier an Pfortaderthrombosen drei Wochen bis sieben Monate nach der Operation und einer ein Jahr später im coma hepaticum, der letzte zwei Jahre nachher an einer unstillbaren Oesophagusvarizenblutung. Das Blutbild war 14 mal normalisiert, dreimal gebessert, blieb einmal unverändert und verschlechterte

sich einmal. Bei sechs Kranken traten keine Blutungen auf, während drei weiter bluteten.

1959 stellt Streicher (67) fest, daß die Milzzirrhose eine wichtige Indikation zur Splenektomie darstellt. Sie beginnt mit einer Erkrankung der Milz und schreitet erst später auf die Leber fort. Wesentlich ist die Abgrenzung gegenüber der Stauungsmilz. Bei der Milzzirrhose fehlt zunächst jeglicher Stauungszustand, er tritt erst dann ein, wenn es durch die ständige übermäßige Blutfülle der Milz durch vermehrten Zustrom (Überfüllungshochdruck) zu Gefäßveränderungen im Pfortaderkreislauf oder zu einer zusätzlichen Leberzirrhose gekommen ist. Es werden Fälle beschrieben, die weder klinisch funktionelle noch pathologisch-anatomisch irgendeine Beteiligung der Leber zeigen.

Nach I. Kayabali (35) ist die Splenektomie beim Banti-Syndrom nur dann berechtigt, wenn anatomisch und funktionell die Leber normal ist. Ist die Leber vergrößert oder ein Icterus vorhanden, so führt er eine periarterielle Sympathektomie der A. hepatica durch.

1962 schreibt Streicher (73), daß beim Vorliegen der Banti-Milzzirrhose eine Splenektomie indiziert ist, während beim Stauungshochdruck, insbesondere der Leberzirrhose nach Ansicht des Verfassers erst ein endgültiges Urteil über den Wert der Anastomoseoperation abgegeben werden muß.

Toshio Sato (61) operierte 74 Patienten mit Banti-Syndrom mittels Splenektomie. 66 Patienten überlebten. Bei 64 Nachuntersuchungen fanden sich deutliche Besserungen der Leberfunktionen auf Grund verschiedener präoperativ und bei der Nachuntersuchung durchgeführter Funktionsproben. Auch die histologischen Untersuchungen zeigten in 15 Fällen eine deutliche Besserung, in 18 Fällen keine Veränderung und nur in zwei Fällen eine deutliche Verschlechterung. Die Splenektomie scheint also eine günstige Wirkung auf diese Erkrankung zu haben.

R.B. Koefoot (38) empfiehlt beim Banti-Syndrom die Splenektomie mit splenorenalem oder porto-cavalen shunt zur Entlastung des portalen Hochdrucks.

Die Flut chronischer, posthepatitischer Lebererkrankungen ist nach dem 2. Weltkrieg ständig im Ansteigen begriffen und ist dazu relativ therapieresistent. Dies hat dazu geführt, daß auch zur Therapie dieser Erkrankung an eine Splenektomie gedacht wird. In Analogie zu anderen chronischen Parenchymerkrankungen wird bei der chronischen Hepatitis eine Entgleisung der an der Infektabwehr gegen das Hepatitisvirus beteiligten Immunoreaktionen im Sinne einer Autosensibilisierung und Autoaggression vermutet. Nach R. Duesberg (12,14) sollen die schädlichen Auswirkungen der Milz durch eine gesteigerte extrahepatische Gamma-Globulinkomponenten-Synthese unterhalten werden, und so eine krankheitsdominierende Rolle im Rahmen der Chronizitätsentwicklung erhalten.

Es wurden (44) 13 Patienten mit subakuter bis chronischer Hepatitis splenektomiert. Alle Patienten vertrugen die Operation gut. Es war in keinem Fall eine Verschlechterung der Leberfunktion feststellbar. Bei vier von zehn nachuntersuchten Patienten (sechs Monate post Op.)ergab sich eine klinische Besserung, nach einem Jahr stellte man bei neun von zehn Patienten eine klinische Besserung fest. Die Indikation zur Splenektomie ist nach den Ausführungen von Mappes und Gramlich (44) gegeben, wenn nach dem klinischen Befund die funktionsgestörte Milz eine übergeordnete Rolle im Krankheitsgeschehen hat.

Die bei chronischen Lebererkrankungen, besonders Leberzirrhose in einem hohen Prozentsatz vergrößerte Milz, soll durch verschiedene Faktoren, wie toxische, infektiöse, hämodynamische und nicht zuletzt immunologische Faktoren verursacht werden, wobei die Rolle der Milz durchaus noch nicht eindeutig geklärt ist. Bisher konnte ein sicherer Zusammenhang zwischen zirrhotischem Prozeß in Leber und Milz noch nicht nachgewiesen werden (48). Im Brennpunkt des Interesses stehen dabei folgende Theorien:

a) Die Vergrößerung der Milz ist hämodynamisch bedingt (2,29,34,72,81;84). Normalerweise führt die Milz 10-35% der Gesamtblutmenge dem portalen System zu (72).

b) Die Vergrößerung ist durch einen Prozeß im Sinne eines immunologischen Mechanismus (Autoaggression) verursacht (11,12,13,34,81).

II Hauptteil

a) Fragestellung

Im Rahmen meiner experimentellen Untersuchungen überprüfte ich folgende Fragen:

1) Inwieweit läßt sich die experimentelle Leberzirrhose bei Ratten, hervorgerufen durch Thioacetamid (TAA) durch Splenektomie beeinflussen?

2) Ist ein Nachweis der experimentellen Leberer-krankung durch GOT i.S. und GPT i.S. möglich?

3) Ergeben die histologischen Bestimmungen Ergebnisse, die auf eine Korrelation zu den Fermentbestim-mungen hinweisen?

zu 1) Thioacetamid (TAA) (CH_3CSNH_2) wurde zuerst zur Bekämpfung der Orangenfäule in den USA entdeckt. Childs und Siegler berichteten 1945 über dieses Mittel. 1948 konnten Fitzhugh und Nelson in Rattenversuchen die hepatotoxische Wirkung des TAA feststellen. Ratten wurden durch einmonatige Fütterung mit 0,1 % iger Konzentration getötet. In Deutschland berichteten Schwietzer und Schaetz 1957 über die Erzeugung experimenteller Leberzirrhose durch TAA. Durch Abstufung der Dosierung kann eine feingranuläre, großgranuläre oder eine grobknotige Leberzirrhose erzeugt werden, die der Laennec-Zirrhose des Menschen sehr ähnlich ist (3, 5, 27, 59, 60).

zu 2) Die Bestimmung der Transaminasen ist besonders klinisch wichtig, da bei verschiedenen Erkrankungen eine Erhöhung der Serumkonzentration erfolgt. Diese Erhöhung beruht auf dem Austritt der Fermente aus den geschädigten Zellen. Nach Schmidt und Schmidt (62) enthält die normale Leber bei der Ratte 41% der GOT (100 % GPT) im cytoplasmatischen Raum. Der Enzymspiegel im Serum hängt nach Schmidt und Schmidt (46) von folgenden Faktoren ab:

a) Enzymreichtum der geschädigten Zelle

b) Anzahl der geschädigten Zellen

c) Schwere der Schädigung

d) Permeationsgeschwindigkeit durch die Zellmembran

e) Differenz zwischen Einstrom der Enzyme aus den geschädigten Zellen und ihrer Elimination oder Inaktivierung

f) Bindungsfestigkeit der Enzyme an die Zellstrukturen.

Besonders wichtig ist die Erhöhung des Serumspiegels beim Myokardinfarkt und nach dem Untergang von Leberzellen. De Ritis stellte fest, daß bei der Hepatitis der GOT/GPT-Quotient unter 1 und bei den übrigen Lebererkrankungen über 1 liegt (29).

Nach Gürtler und Richter (19) sind die höchsten Aktivitäten von GOT bei Mensch und Ratte im Herzmuskel anzutreffen. Beim Menschen liegt an zweiter Stelle die Leber, während bei der Ratte noch vor der Leber die Skelettmuskulatur mehr GOT enthält. Bei Schäden am Herz und an der Leber ist also besonders mit einer Erhöhung der Serum-GOT-Konzentration zu rechnen.

Die aktive chronische Hepatitis oder der hepatitische Schub einer Leberzirrhose und einer Präzirrhose gehen mit einer Erhöhung des GOT und manchmal auch mit einer Erhöhung des Serum-GPT-Spiegels einher. Der De Ritis-Quotient liegt meistens über 1 (29).

GPT zeichnet sich neben anderen Enzymen (8) dadurch aus, daß seine Aktivität in den Blutzellen gering ist und selbst eine Hämolyse von 1 % die Meßwerte kaum beeinflußt. Eine Ausnahme bildet nur die GOT bei der Ratte.

Normalwerte von GOT und GPT im Rattenserum waren in der mir zugänglichen Literatur nicht angegeben. Lediglich in einer Arbeit (8) wurden diese Werte graphisch dargestellt. GOT i.S. schwankte dabei zwischen 50,0 und 86,0 IE/l und GPT i.S. zwischen 6,58 und 12,48 IE/l.

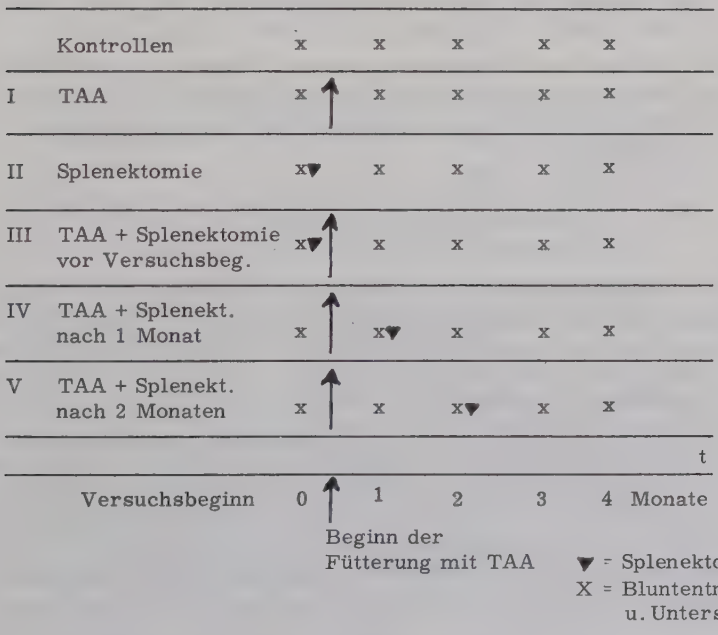
b) Methodik

Für die Versuche wurden insgesamt 60 weibliche Wistar-AF-Ratten von einem Körpergewicht zwischen 200 und 300 g verwendet. Die Tiere wurden in Kollektiven zu je 10 aufgeteilt und in folgender Weise behandelt:

Sämtlichen Tieren wurden zu Versuchsbeginn durch Herzpunktion zwischen 1,5 und 2,0 ccm Blut entnommen. Zu diesem Zweck wurden die Tiere mit Di-Äthyläther (C_2H_5-O-C_2H_5) in einem Glasgefäß betäubt und das Blut mit sterilen Einmal-Spritzen und Kanülen (Braun-Melsungen) entnommen. Das Blut wurde in Reaktionsgefäße zum Mikrolitersystem Eppendorf umgefüllt und anschließend zwei Stunden lang im Kühlschrank bei + 4°C aufbewahrt. Danach erfolgte 10 min langes Zentrifugieren bei 3000 U/min und anschließend Bestimmung der GOT i.S. und GPT i.S. mit Monotest - Boehringer.

c) Versuchsanordnung

Gruppen a 10



Die Splenektomie erfolgte bei Gruppe II und III vor der Fütterg. mit TAA. (zwei Tage vorher).

Die Kontrollgruppe erhielt von Beginn an Wasser ad libitum und normales Trockenfutter (Firma: Altromin, Lage (Lippe, Lange Straße), das aus 22% Casein, 64% Reisstärke DAB 6, 2 % Sojaöl, 4 % Cellulosepulver, 6 % Mineralstoffe, 2 % Viataminvormischung bestand. Die anderen Gruppen erhielten ebenfalls normales Trockenfutter nach Bedarf.. Gruppe I, III, IV, V erhielten 60 h nach der ersten Blutentnahme, nach der auch die Gruppe II und III splenektomiert wurden, TAA im Trinkwasser bis zum Ende des Versuches in einer Konzentration von 0,24g/l, entsprechend ca 14 mg/kg/Tag. Gruppe IV wurde nach einem Monat, Gruppe V nach zwei Monaten splenektomiert. -- Gruppe II erhielt wie die Kontrollgruppe Wasser ad libitum.

Allen Tieren wurde im Abstand von vier Wochen wieder Blut abgenommen und die Werte gemessen. Gleichzeitig mit der Blutentnahme wurden sämtliche Tiere (d.h. alle vier Wochen bis zum Ende des Versuches) einer Gewichtskontrolle unterzogen. Im Abstand von vier Wochen, parallel zur Blutentnahme und Gewichtskontrolle, wurden histologische Untersuchungen von Milz und Leber vorgenommen und zwar sowohl bei splenektomierten als auch bei nicht-splenektomierten, bzw. bei mit TAA-gefütterten und nicht mit TAA-gefütterten Tieren.

Nach Ablauf von 16 Wochen wurden die Tiere getötet bis auf je acht Tiere der Gruppe I (vier weiter mit TAA, vier weiter mit Wasser) und der Gruppe III (vier weiter mit Wasser, vier weiter mit TAA).

d) Operationsmethode

Die zu operierenden Tiere wurden nach Betäubung mit Äther pro narcosi auf der linken Bauchseite rasiert. Danach kamen sie auf einen kleinen Operationstisch, auf dem sie festgeschnallt wurden. Die Operation erfolgte unter sterilen Kautelen. Nach einem Längsschnitt durch die Bauchhaut und die Bauchmuskulatur erfolgte Präparation der Milz und nach Ligatur der zu- und abführenden Milzgefäße wurde die Milz entfernt. Es folgte eine Naht der Bauchhaut mit Supramid und der Bauchmuskulatur mit Seide. Während der Operation wurden die Ratten weiterhin durch eine Äthermaske in Betäubung gehalten. Nach der Operation wurden die Ratten bis zum Erwachen in einen gesonderten Kasten gelegt. Die Naht wurde mit Nebacetin-Spray

nachbehandelt. Die Tiere erhielten am Operationstag Wasser und wurden erst (falls es die entsprechende Gruppe war) am nächsten Tag wieder auf TAA umgesetzt.

e) Methode zur Transaminasen-Bestimmung

Die Bestimmung der Transaminasen (GOT i.S. , GPT i.S.) erfolgte zwei Stunden nach Blutentnahme. Bis dahin wurde das Blut im Kühlschrank aufbewahrt. Das Blut wurde 10 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert. Im Anschluß daran wurde zweimal 0,1 ml hämolysefreies Serum mittels Enzympipetten (Rudolf Brand, Wertheim) abpipettiert und in eine Kleinküvette (Eppendorf) gebracht (Schichtlänge 10 mm), zusammen mit der Testmischung. Die Bestimmung von GOT i.S.u.GPT i.S. erfolgte mittels "Monotest Boehringer". -- Alle Messungen wurden durch Doppelbestimmung kontrolliert. --- Es handelt sich hierbei um einen UV-Test, bei dem die Extinctionsänderung bei 366 nm über 5 min lang durchgeführt wird. Aus der Ablesung zwischen 2. und 5. Minute wurde die Extinctionsdifferenz pro min (Delta E/min) bestimmt und daraus der Mittelwert gebildet. Bei dem Photometer handelte es sich um das Photometer "Eppendorf" 1100.

Alle Glasgeräte und Küvetten wurden vor Gebrauch mit Bichromat-Schwefelsr. gereinigt und danach mit Aqua bidestillata (Braun-Melsungen) durchgespült. Die Trocknung erfolgte im Trockenschrank bei 80°C. -- Die Temperatur von 25°C während der Bestimmung der Transaminasen wurde durch einen heizbaren Küvettenhalter, mittels Thermostat und angeschlossenem Warmwasserbad, auf konstantem Niveau gehalten.

Die Transaminasen GOT i.S. und GPT i.S. katalysieren die Übertragung der Aminogruppen von Alpha-Aminosäuren auf Alpha-Ketosäuren bei folgenden Reaktionen:

GOT i.S.: Glutamat + Oxalacetat $\leftrightarrow$ α-Ketoglutarat + Asparagin

GPT i.S.: Glutamat + Pyruvat $\leftrightarrow$ α-Ketoglutarat + Alanin

Die Werte für GOT i.S. und GPT i.S. errechnen sich aus der Formel:

$$\Delta E^{366}_{1\ min} \cdot 2120 \text{ Millieinheiten (m.U.) im ml Serum}$$

---

f) Meßergebnisse von GOT i.S. (in Milli - Units)

Kontroll-Gruppe

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
1	59,36	42,40	61,72	63,60	61,48
2	69,96	69,96	59,36	74,20	57,24
3	50,88	63,60	44,52	46,64	55,12
4	55,12	33,00	55,88	50,88	57,24
5	33,00	48,76	44,52	63,04	33,00
6	48,76	48,76	67,84	44,52	46,64
7	50,88	48,76	50,88	48,76	46,64
8	63,60	67,87	57,24	59,36	59,36
9	63,60	44,76	46,64	50,88	65,72
10	67,84	65,71	63,60	61,48	61,48
α :	56,30	53,76	54,72	53,64	54,39
σ :	$\pm$ 11	12,2	8,35	11	9,7

Gruppe I

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
11	42,40	72,08	91,16	65,72	69,96
12	44,52	72,08	82,68	65,72	50,88
13	67,84	103,88	127,20	78,44	80,56
14	40,28	120,84	127,20	72,08	69,96
15	40,28	57,24	48,76	78,44	57,24
16	48,76	55,12	61,48	67,84	67,84
17	57,24	69,96	72,08	78,44	72,08
18	31,80	33,00	55,12	67,84	55,12
19	40,28	67,84	33,00	72,08	59,36
20	38,16	69,96	57,24	82,68	55,12
α :	45,16	72,20	75,29	72,93	63,81
σ :	$\pm$ 10,4	24,6	32,0	6,16	9,55

Gruppe II

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
21	42,40	72,08	103,88	103,88	69,96
22	36,04	65,72	97,62	72,08	69,96
23	42,40	33,00	42,40	57,24	61,48
24	48,76	55,12	44,52	42,40	50,88
25	33,92	50,88	48,76	55,12	61,48
26	40,28	57,24	63,60	33,00	50,88
27	42,40	55,12	55,12	33,00	44,52
28	38,16	44,52	61,48	40,28	44,52
29	46,64	63,60	78,44	72,08	46,64
30	36,04	69,96	69,96	69,96	65,72
α :	40,70	56,72	66,57	57,90	56,60
σ :	$\pm$ 4,8	11,9	21,5	22,2	10,25

Gruppe III

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
31	36,04	72,08	76,32	93,28	61,48
32	46,64	33,00	59,36	78,44	86,92
33	40,28	69,96	65,72	63,60	63,60
34	46,64	63,60	55,12	78,44	57,24
35	57,24	78,44	61,48	63,60	84,80
36	50,88	84,80	55,12	63,60	110,24
37	33,92	55,12	84,80	84,80	110,24
38	34,20	80,56	114,48	67,84	122,96
39	74,20	78,44	84,8o	82,68	82,68
40	36,04	78,44	84,80	93,28	44,52
α :	49,61	69,44	74,24	76,96	82,47
σ :	±14,81	15,55	18,7	11,98	26,00

Gruppe IV

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
41	44,52	33,00	78,44	86,92	55,12
42	42,40	59,36	72,08	55,12	55,12
43	48,76	48,76	61,48	80,56	57,24
44	57,24	48,76	57,24	57,24	55,12
45	42,40	63,60	42,40	59,36	40,28
46	46,64	80,56	33,00	55,12	86,92
47	46,64	59,36	82,68	63,60	82,68
48	46,64	69,96	67,84	33,00	40,28
49	74,20	72,08	95,40	78,44	38,16
50	50,88	80,56	97,52	112,36	93,28
α :	50,03	61,60	68,81	68,17	60,42
σ :	±9,55	15,3	23,6	22,1	20,21

Gruppe V

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
51	36,04	55,12	67,84	55,12	55,12
52	36,04	33,00	86,92	33,00	57,24
53	40,28	76,32	67,84	67,84	69,96
54	57,24	33,00	103,88	76,32	55,12
55	42,40	57,24	44,52	33,00	42,40
56	33,92	59,36	57,24	50,88	67,84
57	57,24	93,28	148,40	97,52	48,76
58	61,48	65,72	61,48	48,76	69,96
59	74,20	67,84	65,72	65,72	65,72
60	46,64	72,08	95,40	61,48	42,40
α :	48,55	61,30	79,92	62,56	57,45
σ :	±13,2	18,5	30,1	19,9	10,8

g) Meßergebnisse von GPT i.S. (in Milli-Units)

Kontroll-Gruppe

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
1	12,72	12,72	16,96	16,96	10,60
2	10,60	14,84	10,60	12,72	8,48
3	10,60	10,60	10,60	12,72	6,36
4	12,72	12,72	10,60	14,84	12,72
5	10,60	10,60	8,48	10,60	8,48
6	14,84	14,84	14,84	16,96	14,84
7	8,84	12,72	14,84	16,96	16,96
8	8,48	10,60	8,48	14,84	12,72
9	14,84	14,84	14,84	16,96	16,96
10	10,60	10,60	12,72	12,72	12,72
α :	11,45	12,51	12,30	14,63	12,08
σ :	$\pm$2,3	1,8	2,8	2,3	3,6

Gruppe I

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
11	16,96	10,60	12,72	14,84	14,84
12	8,48	8,48	10,60	8,48	6,36
13	12,72	12,72	14,84	14,84	16,96
14	12,72	12,72	14,84	14,84	16,96
15	8,48	10,60	10,60	12,72	10,60
16	12,72	14,84	12,72	16,96	19,08
17	12,72	10,60	12,72	12,72	16,96
18	12,72	12,72	10,60	14,84	14,84
19	10,60	10,60	8,48	12,72	10,60
20	14,84	12,72	14,84	21,20	21,20
α:	12,30	11,66	12,30	14,42	14,84
σ:	$\pm$2,75	1,82	2,17	3,11	4,4

Gruppe II

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
21	6,36	12,72	12,72	16,96	14,84
22	10,60	12,72	14,84	14,84	14,84
23	8,48	12,72	10,60	10,60	14,84
24	10,60	14,84	14,84	12,72	16,96
25	10,60	12,72	10,60	16,96	14,84
26	10,60	10,60	10,60	10,60	12,72
27	10,60	8,48	10,60	12,72	10,60
28	8,48	10,60	10,60	12,72	12,72
29	10,60	12,72	12,72	16,96	14,84
30	16,96	16,96	16,96	19,08	25,44
α:	10,39	12,51	12,51	14,42	15,26
σ:	$\pm$2,74	2,3	2,3	2,94	3,97

Gruppe III

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
31	12,72	8,48	8,48	10,60	10,60
32	10,60	12,72	8,48	16,96	21,20
33	10,60	8,48	10,60	12,72	14,84
34	8,48	6,36	10,60	12,72	10,60
35	8,48	2,24	8,48	10,60	21,20
36	10,60	8,48	12,72	16,96	21,20
37	10,60	8,48	12,72	19,08	25,44
38	8,48	10,60	12,72	12,72	25,44
39	12,72	10,60	10,60	19,08	25,44
40	10,60	10,60	12,72	10,60	14,84
α:	10,39	8,70	10,81	14,20	19,08
σ:	$\pm$1,55	2,85	1,87	3,45	5,9

Gruppe IV

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
41	10,60	14,84	12,72	10,60	10,60
42	10,60	12,72	14,84	16,96	19,08
43	10,60	12,72	16,96	19,08	23,32
44	12,72	12,72	23,32	14,84	14,84
45	8,48	12,72	14,84	14,84	12,72
46	10,60	12,72	16,96	12,72	21,20
47	10,60	10,60	21,20	16,96	25,44
48	10,60	10,60	10,60	10,60	12,72
49	10,60	10,60	16,96	10,60	8,48
50	16,96	10,60	16,96	16,96	12,72
α:	11,24	12,08	16,53	14,42	16,11
σ:	$\pm$2,24	1,45	1,18	3,1	5,75

Gruppe V

Tier	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
51	12,72	16,96	16,96	19,08	19,08
52	14,84	12,72	16,96	19,08	21,20
53	14,84	14,84	12,72	19,08	29,68
54	8,48	12,72	10,60	12,72	14,84
55	12,72	25,44	12,72	16,96	23,32
56	8,48	14,84	19,08	21,20	21,20
57	12,72	10,60	12,72	12,72	14,84
58	10,60	12,72	10,60	12,72	12,72
59	10,60	12,72	12,72	14,84	10,60
60	12,72	10,60	14,84	10,60	14,84
α:	11,87	14,42	13,99	15,90	18,21
σ:	$\pm$2,28	4,32	2,88	3,61	5,94

h) Meßergebnisse von GOT i.S. (in Milli-Units)

Diese Ergebnisse wurden nach dem eigentlichen Versuchsende gewonnen. Hierbei wurden, wie schon erwähnt, aus den Gruppen I und III ein Teil der Tiere auf Wasser gesetzt, während der Rest weiterhin TAA bekam. Die Werte wurden vier Wochen nach Versuchsende, also in der 20. Woche nach Versuchsbeginn, gewonnen. Es erfolgt jedoch auf Grund der geringen Anzahl der beteiligten Tiere keine statistische Auswertung.

Tier	20 Wochen (mit Wasser)	Tier	20 Wochen (mit TAA)
14	50,88	11	63,60
17	63,60	12	48,76
18	42,40	13	63,60
19	78,76	16	74,20
Tier	20 Wochen (mit Wasser)	Tier	20 Wochen (mit TAA)
32	33,00	34	38,16
35	61,48	37	82,68
38	65,72	39	59,36
36	42,40	40	33,00

Meßergebnisse von von GPT i.S. (in Milli-Units)

Tier	20 Wochen (mit Wasser)	Tier	20 Wochen (mit TAA)
14	16,96	11	14,84
17	14,84	12	10,60
18	12,72	13	21,20
19	10,60	16	25,44
Tier	20 Wochen (mit Wasser)	Tier	20 Wochen (mit TAA)
32	25,44	34	19,08
35	12,72	37	21,20
38	21,20	39	25,44
36	21,20	40	14,84

i) Meßergebnisse der GPT i.S. - Aktivitäten

Die Tafeln auf Seite 22 stellen die Kurven der Extinction in m.U. von GPT i.S. dar. (Abszisse = Zeit; Ordinate = Milli-Units). Zu den eingezeichneten Werten wurde jeweils die Streuung des Mittelwertes (σ) aufgetragen. Aus den Kurvenverläufen sind keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe feststellbar. Nach statistischer Berechnung liegen alle Ergebnisse innerhalb der Streuung. Es lassen sich jedoch gewisse Tendenzen aus den einzelnen Verläufen der Versuchsgruppen feststellen:

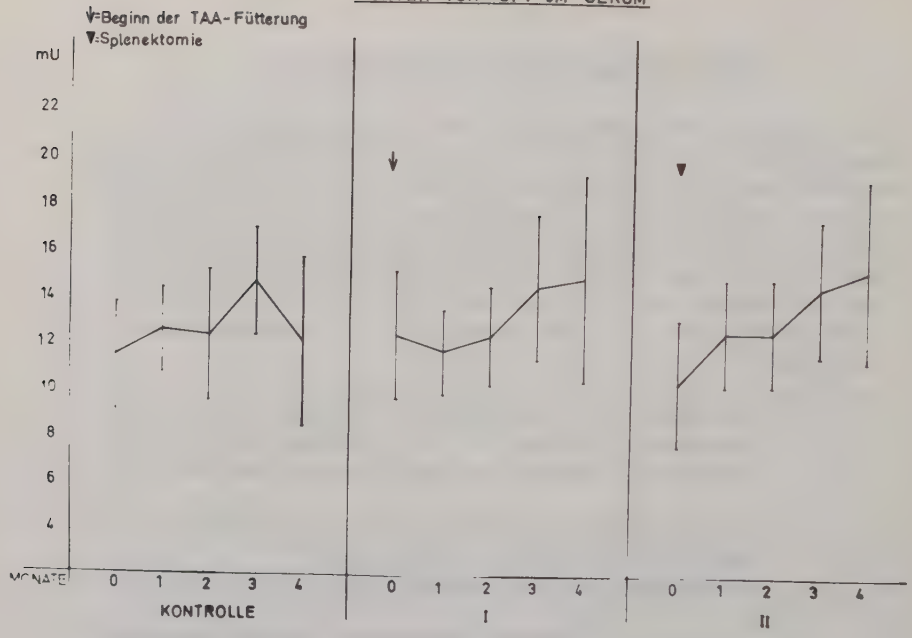
1) Bei allen mit TAA gefütterten Gruppen läßt sich ein Anstieg der Serum-GPT-Werte feststellen, der zum Ende des Versuches seinen Höhepunkt erreicht hat.

2) Bei der zweiten Gruppe, die am Versuchsbeginn splenektomiert wurde, läßt sich ebenfalls eine Anstiegstendenz der Ferment-Werte konstatieren.

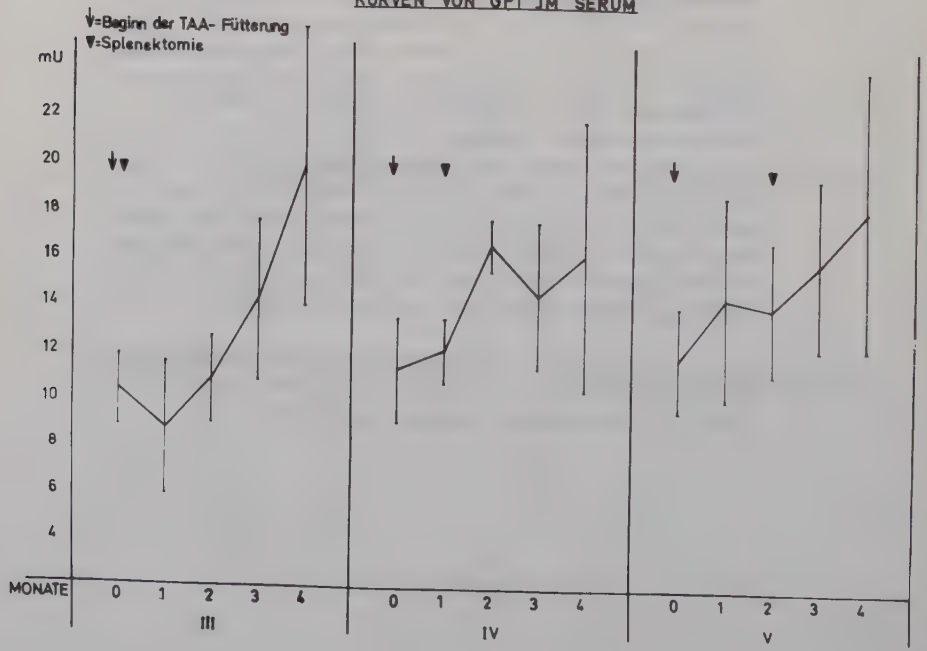
3) Die zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgte Splenektomie der Gruppen III, IV, V läßt keinen positiven Einfluß erkennen. Bei der Gruppe IV und V ist im nächstfolgenden Monat ein verstärkter Anstieg ablesbar, den man damit erklären kann, daß die Splenektomie auf die floride chronische Leberentzündung keinen meßbaren Erfolg mehr hat. Bei der Gruppe III, bei der die Splenektomie zwei Tage vor dem TAA-Fütterungsbeginn erfolgte, ist nach dem ersten Monat ein geringer Abfall der Werte ablesbar, dem in den nächsten Monaten ein steiler Anstieg folgt. Dies ist wohl so zu deuten, daß die Milzentfernung vor dem Beginn der Leberschädigung einen geringen Einfluß auf den Krankheitsverlauf hat, der aber durch die ständige Zufuhr der Noxe belanglos wird.

4) Die im Verlauf des Versuches auftretenden unregelmäßigen Spitzenwerte von GPT i.S. sind wohl als Zeichen eines akuten Schubes zu deuten.

KURVEN VON GPT IM SERUM



KURVEN VON GPT IM SERUM



j) Meßergebnisse der GOT i.S.-Aktivitäten

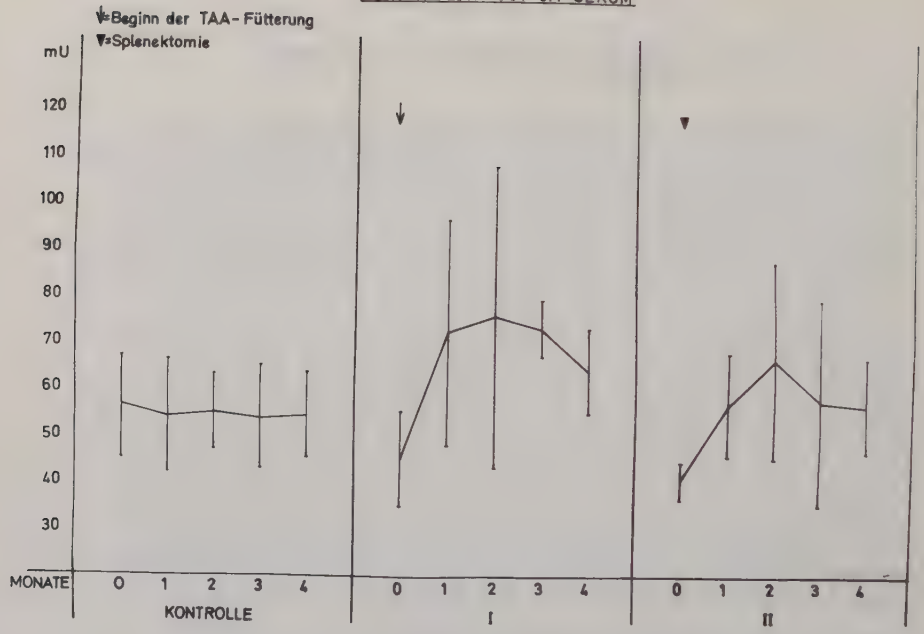
Grundsätzlich sind keine Unterschiede im Kurvenverlauf zwischen GPT i.S. und GOT i.S. nach TAA-Gabe feststellbar. Auch hier sind kaum signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe zu beobachten. Die mit TAA gefütterten Gruppen zeigen einen Anstieg der Enzymwerte, bemerkenswert ist ebenso, daß der Kurvenverlauf der Gruppe II, die zu Beginn splenektomiert wurde und kein TAA erhält auch ansteigt.

Der Splenektomie kann man hier jedoch einen geringen Einfluß auf das Krankheitsgeschehen und seinen Verlauf zusprechen. Bei Gruppe III, die gleich zu Beginn operiert wird, ist der Kurvenverlauf von Anfang bis zum Schluß stark im Ansteigen begriffen. Bei den Gruppen IV und V jedoch, die zu einem späteren Zeitpunkt operiert werden, kommt es im Anschluß an die Operation zu einem Abfall der Fermentwerte, der allerdings nicht signifikant nachweisbar ist. Dieses unterschiedliche Verhalten der Enzyme ist wahrscheinlich durch die verschiedenartige Lagerung der Enzyme in den Zellen zu erklären (62).

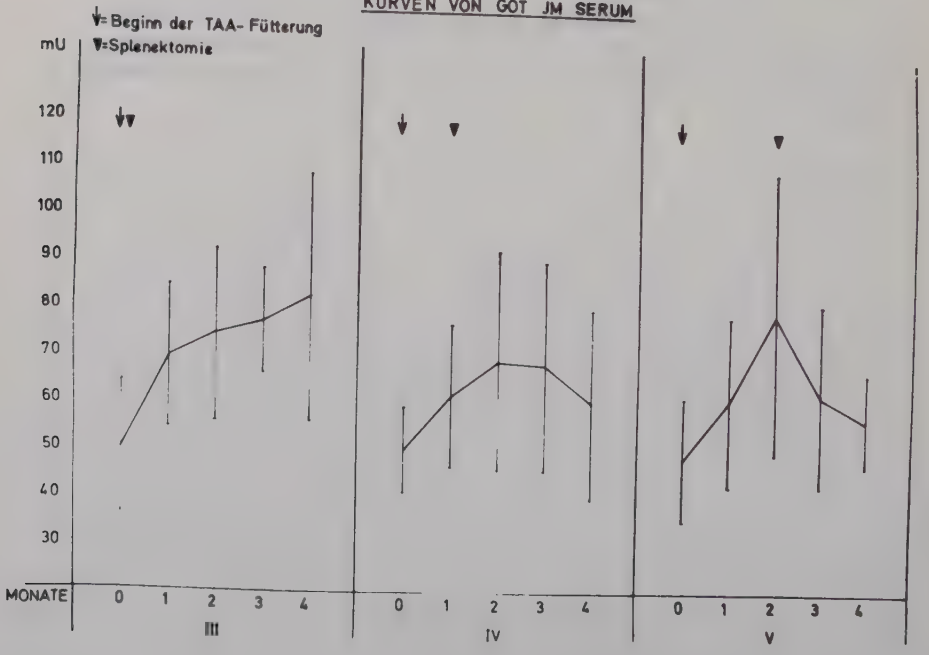
Bei der nur mit TAA gefütterten Gruppe I, die nicht splenektomiert wird, läßt sich zunächst ein starkes Ansteigen der GOT i.S.-Werte erkennen, das aber nach zwei Monaten aufhört und im weiteren Verlauf kommt es sogar zu einem leichten Absinken der Werte. Wahrscheinlich geht die anfänglich akute Leberentzündung schon bald in ein schleichend chronisches Stadium über.

Kurven S. 24!

KURVEN VON GOT JM SERUM



KURVEN VON GOT JM SERUM



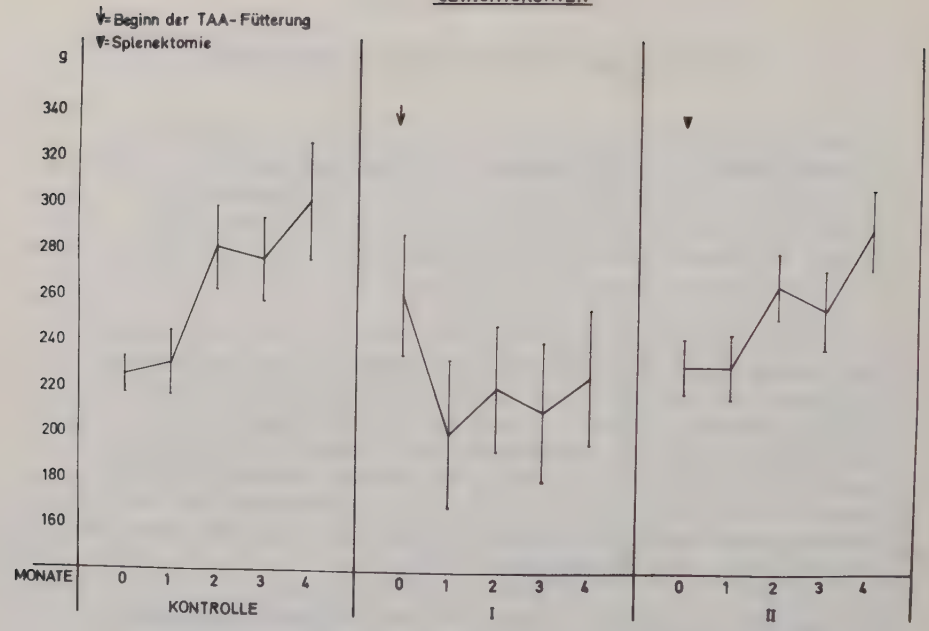
k) Meßergebnisse der Gewichtsbestimmungen

Die nun folgenden Kurven auf Seite 26 zeigen die Gewichtskurven der einzelnen Rattengruppen. Als Abszisse wurde die Zeit der Versuche in Monaten aufgetragen, auf der Ordinate sind die während dieser Zeit auftretenden Gewichte in Gramm ablesbar. Zu jedem Wert wurde graphisch nach oben und unten die Standardabweichung (σ) aufgetragen.

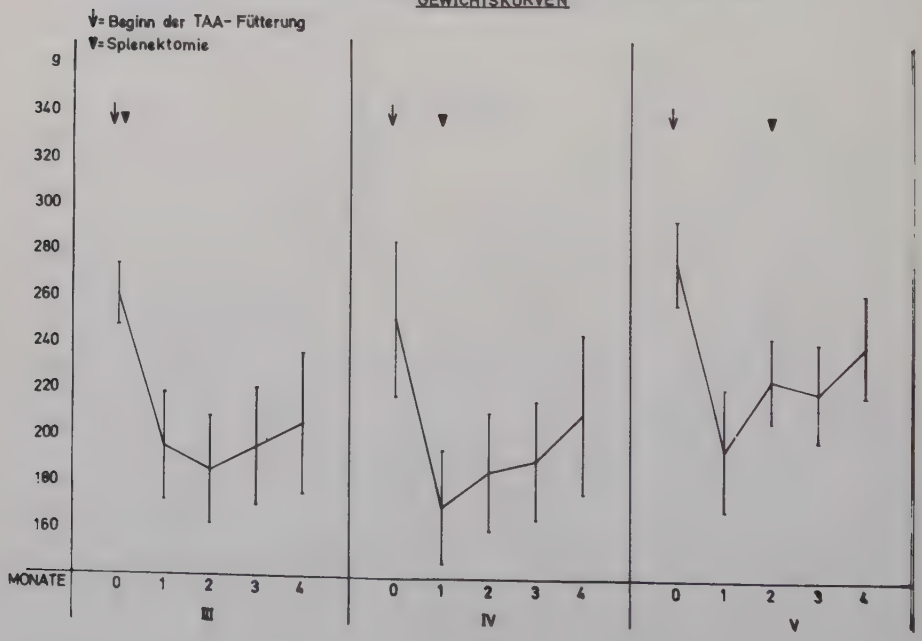
Die Gewichte der einzelnen Gruppen, die mit TAA gefüttert wurden, zeigen einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe und Gruppe II, die kein TAA, sondern normales Wasser ad libitum erhielten. Alle mit TAA gefütterten Gruppen zeigten vier Wochen nach Fütterungsbeginn einen starken Gewichtssturz. Erst im Verlauf der nächsten Wochen erholten sich die Gewichte der Tiere wieder langsam und nahmen bis zum Versuchsende kontinuierlich an Gewicht zu, das jedoch bei allen Tieren weit unter dem Ausgangswert blieb.

Im Gegensatz zu diesem Verlauf zeigten die Gewichte von Kontrollgruppe und Gruppe II einen annähernd gleichen Kurvenverlauf, in dem von Versuchsbeginn an das Gewicht rasch zunahm und am Ende der Versuche seinen Höhepunkt erreichte.

GEWICHTSKURVEN



GEWICHTSKURVEN



1) Statistische Auswertung

Berechnung des Signifikanzunterschiedes zweier Kollektive:

a) $$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (x_1 - \alpha)^2}{n - 1}}$$

b) $$Q = \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

Berechnung der Zufallsgrenze:

c) $$Z = 3 + \frac{10}{n_1 + n_2}$$

$Q > Z$ = der Unterschied zweier Serien ist statistisch signifikant.

$Q = Z$ = der Unterschied zweier Werte liegt an der Grenze der Signifikanzwahrscheinlichkeit.

$Q < Z$ = mit der zugrunde gelegten Signifikanzwahrscheinlichkeit läßt sich kein Unterschied der zwei Serien sichern.

Signifikanzberechnung für GOT i.S.

$$Z = 3 + \frac{10}{n_1 + n_2} = 3{,}5$$

$$Q = \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
2,33	4,63	1,14	1,35	1,42
2,10	0,54	2,49	1,13	1,07
2,00	1,64	3,02	1,78	2,55
4,82	0,55	4,53	1,86	1,24
2,42	0,51	3,20	0,85	0,67

Signifikanzberechnung für GPT i.S.

$$Z = 3 + \frac{10}{n_1 + n_2} = 3,5$$

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
0,77	3,60	0,00	0,17	1,50
0,88	0,00	0,18	0,17	1,80
3,90	3,60	1,30	0,32	3,10
1,40	1,80	11,00	0,17	1,80
0,41	1,20	1,30	0,92	2,80

Signifikanzberechnung für die Gewichte

$$Z = 3 + \frac{10}{n_1 + n_2} = 3,5$$

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
4,02	1,07	6,85	2,31	7,70
2,68	0,00	15,18	6,69	3,60
5,80	2,04	10,15	9,63	6,00
5,78	2,50	8,00	8,17	6,09
6,05	1,02	7,60	6,66	6,54

m) Histologische Ergebnisse

Bei den histologischen Untersuchungen der einzelnen Versuchsgruppen ergaben sich folgende Befunde:

a) Kontrollgruppe: keinerlei pathologische Befunde.

b) Ebenso zeigte Gruppe II, vier Monate nach Splenektomie keinerlei pathologische Veränderungen.

c) Bei den Tieren der Gruppe III, die vor Fütterungsbeginn mittels Splenektomie vor einer ausgedehnten

Leberzirrhose bewahrt werden sollten, fanden sich die geringsten histologischen Veränderungen. Die Läppchenstruktur war größtenteils noch vollständig erhalten. Das Bild zeigte eine starke Erweiterung der Sinusoide und Zentralvenen, starke Oedematisierung des Gewebes mit unterschiedlich ausgeprägten Zellinfiltraten. Das Bindegewebe wies wenig Aktivität auf, wenig kollagene Fasern. Die Sudan-III-Färbung ließ bei allen mit TAA-gefütterten Tieren eine diffuse, mäßig starke Verfettung erkennen.

d) Bei den Gruppen I, IV, V fanden sich wesentlich stärkere zirrhotische Veränderungen, die besonders bei Gruppe I ausgeprägt war. Hier fand sich starke zelluläre Infiltration im periportalen Bindegewebe, das sehr kernreich ist. Weiterhin fand sich Wucherung der Sternzellen, Aufspaltung der Leberläppchen mit Ausbildung von Pseudolobuli. Die Leberzellen zeigten unterschiedliche Größe.

III Zusammenfassende Betrachtung der experim. Ergebnisse

Ein Vergleich zwischen den gewonnenen blutchemischen und histologischen Ergebnissen ergibt folgendes Bild:

Bei den mit TAA gefütterten Tieren ist ein Anstieg der Transaminasen feststellbar, wenn er auch nicht signifikant ist. Dies deutet auch auf die histologisch nachweisbare Leberschädigung hin. Ebenso weisen die Gewichte aller mit TAA gefütterten Gruppen auf die Erkrankung der Tiere hin, obwohl der anfänglich starke Gewichtssturz zum großen Teil auf die mangelnde Trinklust der Tiere zurückzuführen sein dürfte, da das mit TAA vermischte Wasser das Trinkbedürfnis hemmt.

Der nicht kontinuierliche Anstieg der Kurven könnte durch die Meßmethode erklärt werden. Da lediglich alle vier Wochen eine Bestimmung der Transaminasen im Serum erfolgte, besteht die Möglichkeit, daß die Bestimmung im Latenzstadium und nicht im akuten Schub erfolgte, bzw. umgekehrt.

Die Milz hat in den vorliegenden Versuchen, blutchemisch nachweisbar, nur einen geringen Einfluß auf die Progredienz der Leberschädigung. Dabei scheint auch der Zeitpunkt der Splenektomie keine besondere Bedeutung zu haben, ganz im Gegensatz zu den histologischen Befunden, bei denen die zirrhotischen Erscheinungen der Leber umso geringer ausgeprägt sind, je früher splenektomiert wird. Die Milz scheint, histologisch betrachtet, den Übergang einer entzündlichen Lebererkrankung in die Zirrhoseform zu forcieren. Eine zu Anfang der Versuche, also vor der Leberschädigung, erfolgte Splenektomie scheint sogar noch im Sinne einer zusätzlichen Schädigung zu wirken, jedenfalls blutchemisch, da sowohl bei GPT i.S. als auch bei GOT i.S. in Gruppe III die stärksten Anstiege der Transaminasen zu sehen sind. Lediglich bei den Gruppen IV und V, die TAA erhalten und nach zwei bzw. drei Monaten splenektomiert wurden, ist nach erfolgter Splenektomie ein leichter GOT - Abfall zu verzeichnen, während die GPT i.S.-Werte weiter ansteigen. Dieses unterschiedliche Verhalten von GOT i.S. und GPT i.S. ließe sich durch die Lagerung der Enzyme in den Leberzellen erklären. Nach Schmidt und Schmidt (62) enthält die normale Leber bei der Ratte 41 % der GOT (100 % GPT)

im cytoplasmatischen Raum und 59 % der GOT (0 % GPT) im mitochondralen Raum. Da bei einer Zellschädigung stets zuerst die Mitochondrien als Atmungsorgan und somit empfindlichster Teil, geschädigt werden, erfolgt bei Zellschädigung stets zuerst ein stärkerer und schnellerer Anstieg der GOT i.S., während erst nach einer gewissen Zeit die Restzelle einer Zerstörung unterliegt, was den späteren Anstieg der GPT i.S. und relativen Abfall der GOT i.S. erklären könnte. Da aber auch die Gruppe I, die nur TAA erhält, einen ähnlichen Kurvenverlauf zeigt, könnte man eine Splenektomiewirkung bei den Gruppen IV und V gänzlich abstreiten und den Abfall der GOT i.S.-Werte als Ausdruck einer gewissen Erholung nach anfänglich massiver Schädigung durch das TAA betrachten.

IV Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob sich der Verlauf einer durch Thioacetamid (TAA) hervorgerufenen Leberzirrhose bei Ratten, mit Hilfe von Zellfermenten wie GOT i.S. und GPT i.S. verfolgen läßt und ob eine zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführte Splenektomie den zirrhotischen Prozeß irgendwie beeinflußt.

Der experimentelle Teil umfaßt zwei Abschnitte. Im ersten Teil wird die Frage geprüft, ob sich die experimentelle Lebererkrankung an Hand von vier-wöchentlichen Messungen der GOT i.S.- und GPT i.S.-Aktivitäten nachweisen läßt und welchen Einfluß die Splenektomie auf histologisches und blutchemisches Geschehen hat. Als Ergebnis ist zu sagen, daß im Kurvenverlauf von GOT i.S. und GPT i.S. keine signifikanten Unterschiede zur jeweiligen Kontrollgruppe bestehen, was sicher zum großen Teil in der enormen Streubreite der Normalwerte beider Fermente begründet liegt. Ersichtlich ist jedoch, daß die Kurven Anstiegstendenzen zeigen. Ein Einfluß der Splenektomie ist blutchemisch, unabhängig vom Zeitpunkt der Operation, nicht signifikant nachweisbar. Korrelationen zwischen histologischen

Ergebnissen und fermentchemischen Befunden bestehen im vorliegenden Falle nicht. Die histologischen Untersuchungen geben eher den Verlauf der Erkrankung wieder als die Fermentbestimmungen.

Im zweiten Teil wird das Verhalten der Rattengewichte unter dem Einfluß von TAA und Splenektomie dargestellt. Die Versuchsgruppen, die mit TAA gefüttert wurden, verhielten sich signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe. Nach anfänglich starkem Gewichtsverlust erholten sie sich wieder etwas, erreichten aber die Ausgangswerte nicht wieder. Die zusätzliche Splenektomie hatte keinerlei Einfluß auf die Gewichte. Die Tiere, die nur splenektomiert wurden, verhielten sich ähnlich wie die Kontrollgruppe, d.h. sie nahmen während der Versuchszeit kontinuierlich an Gewicht zu.

Literaturverzeichnis

1) Amelung, D.; Hoffmann, L.; Otto, L.: Untersuchungen zur Haltbarkeit der Ferment-Aktivität im Serum. Dtsch. med. Wschr., Nr. 18, 1966, 851-854.

2) Basu, A.K.: Chronic splenomegaly and its relation to hepatic pathology. Brit. med. J., Nr. 5102, 947-950, 1958

3) Becker, V.; Walter, W.: Die Wirkung von Thioacetylverbindungen im Tierexperiment. Acta hepato-splenologica, 12, 129, 1965

4) Beickert, A.: Autoimmunologische Komplikationen bei der Virushepatitis. Ärztl. Wschr. 1957, 939-944.

5) Brodehl, J.: TAA in der experimentellen Leberforschung. Klin. Wschr. 39, Nr. 18, 956-962, 1961

6) Bross, W.; Orlowski, T.; Badura, R.: Zur Therapie von experimentellen Leberschäden. Zbl. Chir. 87, 1765-1768, 1962

7) Burkhardt, G.; Gabsch, H.-Ch.; Daniel, P.: Zur Transaminasenbestimmung mit der Mikromethode. Klin. Wschr. 42. Jhg., Heft 8, 405-406

8) Czok, R.: Verhalten von Enzymen im Plasma bei toxikologischen Prüfungen. Reprinted from Excerpta Medica International Congress Series No. 90, Bad Homburg, January 1965

9) Decker, Lucille E.; Rau, Evelyn M.: Multiple Forms of GOT in Tissues.--Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112, 1963

10) Deutsches Ärzteblatt-Ärztliche Mitteilungen: Laboratoriumsproben bei Lebererkrankungen. 62. Jhg., 2451-2452, 1965

11) Duesberg, R.: Indikationen zur Splenektomie. Langenbecks Arch. klin. Chir. 313, 198-202, 1965

12) Duesberg, R.; Gramlich, F.: Die Milz ein defensives und aggressives Organ.-Dtsch. med. Wsch. 89, 153-161, 1964.

13) Gelin, G.: Bantisyndrom und Bantikrankheit., V Kongr. Europ. Hämatol. Ges. Freiburg 1955, Springer Heidelberg 1956, 302-314

14) Germer, W. D.: Milzexstirpation bei splenomegaler Leberzirrhose mit Zytopenie. Eine klinisch-pathologische Analyse von 10 Fällen. Dtsch. med. Wschr. 1956, 1882 u. 1884-1889

14a) Glagov, S.; Kent, G.; Popper, H.: Relation of splenic and lymph nodes changes to hypergammaglobulinaemia in cirrhosis. Arch. Pathol. 67 (1959), 9-18

15) Gerlach, U.; Themann, H.: Morphologische und enzymatische Untersuchungen zum Problem der Adaption im Alter. Klin. Wschr. 42, 2: 82-91, 1964

16) Göggel, K. H.; Epperlein, H.: Das Verhalten von Serumeisen und Serumkupfer bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege im Vergleich zu einigen Enzymaktivitäten im Serum. Acta hepatosplenologica 12, 141, 1965

17) Gray, C. H.: Liver function tests in relation to surgery. Ann. Roy. Coll. Surg. 21, 177-188; 1957

18) Grosman, A.; Rosenthal, I. M.; Scanta, P. B.: Chronic hepatitis with hypergammaglobulinaemia in childhood. Pediatrics 29, 933-947, 1962

19) Gürtler, H.; Richter, H.: Zur Kenntnis der Transaminasen im Serum von Pferd, Rind, Schwein. Zbl. Vet. Med. 6, 705-713, 1959

20) Gütgemann, A.; Schreiber, H. W.; Schriefers, K. H.: Über die Splenektomie beim Pfortaderhochdruck der Leberzirrhose mit blutenden Varizen. Dtsch. med. Wschr. 86, 2374-2381, 1961

21) Hamelmann, H.; Grabiger, A.; Erpenbeck, R.: Spätergebnisse nach Splenektomien. Münch. med. Wschr. 54, 831-835, 1965

22) Hamelmann, H.; Grabiger, A.; Erpenbeck, R.: Indikationen und Kontraindik. z. Splenektomie Münch. med. Wschr. 107, 823.830, 1965

23) Hartl, O.; Kraupp, O.; Müllner, T.; Neumayr, A.; Pietschmann, H.: Fermentchemische Untersuchungen bei experimentellem extrahepatischen Verschlußicterus. Acta hepato-splen. 10, 250-257, 1963

24) Hartung, H.; Streicher, H. J.; Diamantopoulu, A.: Die Wirkung der Splenektomie auf die TAA-Zirrhose der Rattenleber. Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 501-504, 1966

25) Haug, H.; Meyer, W.; Walter, J.: Enzymaktivitäten im menschlichen Serum nach posttraumatischer Milzexstirpation. Klin. Wschr. 43, 49-51, 1965

26) Heilmeyer, L.; Schoen, R.; de Rudder, B.; Prader, A.; N. F. Bd. 19. Jürgen Weinreich: Indikationen zur Splenektomie bei Blutkrankheiten. S. 1-131. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1963

27) Hein, H.: Biologische Wirkungen eines Kulturextractes aus Bacillus subtilis. Arzneimittelforschung 6, 206-208, 1956. Editio Cantor: Aulendorf i. Württ.

28) Herfarth, C.; Börner, W.: Lebertrauma und Enzymverhalten im Serum: Beitrag zur Diagnostik der Leberruptur. Langenbecks Arch. klin. Chir. 313, 935-938, 1965

29) Hennrich, G.: Acta haemat. (Basel) 24, 1960, 233

30) Hittmair, A.: Die Indikationen zur Splenektomie. 5. Kongr. Europ. Hämat. Ges. Freiburg, 1955, Springer Heidelberg 1956

31) Hook, R. H.; Vestling, C. S.: Isozymes of Glutamic oxalacetic Transaminase from rat liver. --Feder. Proc. 21, 1962

32) Horn, H. D.; Mainzer, K.; Langrehr, D.: Über die Gluthathionreduktase im Serum des Menschen. Ein Beitrag zur Differentialdiagnose der Lebererkrankungen. Klin. Wschr. 40, 985-995, 1962

33) Jasinski, B.; Wuhrmann, F.: Der Eiweiß-Eisenstoffwechsel und das Verhalten der Enzyme, des Vit. B-12 und anderer Wirkstoffe bei Erkrankungen der Leber. Schweiz. med. Wschr. 92, 601-608, 1962

34) Jedlicka, V.: Die internistischen Indikationen zur Splenektomie. Münch. med. Wschr. 1957, 1093-1096

35) Kayabali, I.: Reflexions sur le syndrome de Banti. Lyon chir. 57, 689-696, 1961

36) Kenner, Th.; Waldhäusl, W.: Die Beeinflussung von Enzymaktivitäten im Rattenserum durch den normovolämischen hämorrhagischen Schock und durch Verbrühung. Wiener klin. Wschr. 76. Jhg., Nr. 15, 253-255

37) Klaus, D.: Serum-Leucin-Aminopeptidase-Bestimmung bei Erkrankung von Leber, Galle und Pankreas. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67, 35o-354, 1962

38) Koefoot, Richard B.: Indication for splenectomy. Abdom. Surg. 8, 109-111, 1966

39) Krauss, H.; Heilmeyer, L.; Weinreich, J.: Die Indikationen zur Splenektomie bei verschiedenen Blutkrankheiten und deren Ergebnisse. Dtsch. med. Wschr. 84, 639-643, 1959

40) Krauss, H.; Heilmeyer, L.; Weinreich, J.: Ergebnisse und Indikationen der Splenektomie bei verschiedenen Blutkrankheiten. Folia haemat. (F./M.) 3, 243-268, 1959

41) Lang, N.; Massarat, S.: Das Verhalten einiger Serumenzymaktivitäten und der Bromsulphaleinexcretion bei Leberkranken und Gesunden unter Belastung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67, 354-358, 1962

42) Lin, Tien-Yu, Chen, Chiou-Chiang: Metabolic function and regeneration of cirrhotic and non-cirrhotic livers after hepatic lobectomy in man. Ann. Surg. 162, 959-972, 1965

43) Lüdin, H.: Indikationen für die Splenektomie. Schwz. med. Wschr. 95, 51-54, 1965

44) Mappes, G.; Gramlich, F.: Die Splenektomie bei der chronischen Hepatitis. Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 211-212, 1966

45) Massarat, S.: Tagesschwankungen der Enzymakt. d. GOT, GPT, LDH im Serum bei Leberkranken und Gesunden. Klin. Wschr. 42, 2:91-94, 1964

46) Merck (Darmstadt): Enzymdiagnostik in Klinik und Praxis. Juli 1965

47) Meythaler, F.; Kühnlein, E.; Sölla, D.: Die Indikationen zur Splenektomie. Mit besonderer Rücksicht der splenomegalen Leberzirrhosen. Stuttgart, Ferdinand Enke, 1960, XI, 134 S.

48) Meythaler, F.; Sölla, D.: Über die Indikationsstellung zur Splenektomie bei splenomegaler Leberzirrhose. Med. Klin. 57, 2005-2009, 1962

49) Meythaler, F.; Sölla, D.: Mitteilungen zweier Krankheitsfälle splenektomierter splenomegaler Leberzirrhosen. Med. Klin. 57, 2020-2024, 1962

50) Napalkov, P.N.: Modern methods of diagnosis of diseases of the liver and biary ducts in the surgical clinic. Klin. Chir. (Mosk.) 1965, Nr.7, 3-9

51) Neset, G.: Splenectomi. T. norske Lageforen 85, 825 - 828, 1965

52) Norcross, J.W.: Indications for splenectomy. Surg. Clin. N. Amer. 1958, 831-835

53) Pelz, L.; Tessmann, D.: Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung des ATP auf die toxische Leberschädigung. Z. ges. exp. Med. 140, 368 - 376, 1966

54) Pollard, H.; Marvin, Gr.jr.; William, A.; Sisson, J.C.: Extrahepatic complications with cirrhosis of the liver J.Amer. med. Ass. 169, 138-321, 1959

55) Popper, H.: Die chronische Hepatitis. Internist, 7, 8-13 1966

56) Reifferscheid, M.; Schreiber, H.W.; Klingelhöfer, K.H.: Lebercirrhose, Resektion und Regeneration. Langenbecks Arch. klin. Chir. 290, 315-328, 1959

57) Richterich, R.: Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten. Schweiz. med. Wschr. 93, 1363-1367, 1963

58) Rowsell, E.V.; Kathleen, V.; Carnie, J.A.: Subcellular Distribution of alpha-oxoglutarate and pyruvate transaminases in rat liver. Bioch. J., Volume 89, 1963, 65 p.

59) Sachs, H.; Bäumer, A.; Menkhaus, G.: Experimentelle Vergiftung mit TAA. Angewandte Chemie, 69. Jhg. 1957

60) Sachs, H.W.; Bäumer, A.; Menkhaus, G.: Histochemische Untersuchungen zur Giftwirkung des TAA auf die Rattenleber. Acta hepato-splen. 6, 1959, 286

61) Sato, T.; Takahashi, M.; Suda, Y.; Watanabe, T.: Effect of splenectomy on histopathology and function of the liver in Banti's syndrome. Tohoku, J. exp. Med. 81, 17-45, 1963

62) Schmidt, E.; Schmidt, F.W.: Das Verteilungsmuster einiger Enzyme in der menschlichen Leber und seine Veränderungen unter der Zellschädigung. Enzymol. biol. clin. 3:73-79, 1963

63) Strauch, G.O.: Second thoughts on cirrhosis and portosystemic shunts. Surgery 58, 773-778, 1965

64) de Smet, M.P.: Les indications et les résultats éloignés de la splenectomie en Afrique centrale. Acta chir. belg. 60, 774-796, 1961

65) Streicher, J.H.: Indikationen und Ergebnisse der Milzexstirpation bei Splenomegalien. Langenbecks Arch. klin. Chir. u. Dtsch. Z. Chir. 283, 671-682, 1957

66) Streicher, H.J.: Pathophysiologische Grundlagen der Splenektomie. Langenbecks Arch. klin. Chir. 289, 614-618, 1958

67) Streicher, H.J.: Chirurgie der Milz. Ihre pathophysiologischen Grundlagen und ihre Ergebnisse. Chir. Orthop. 42, 392-568, 1959

68) Streicher, H.J.; Herion, W.: Hat die experimentelle Splenektomie einen Einfluß auf Wundheilung und Transplantation. Langenbecks Arch. klin. Chir. 292, 302-305, 1959

69) Streicher, H.J.: Die Operationsindikationen bei hepatolienalen Krankheiten. Chr. Prax. 1960, 409-414.

70) Streicher, H.J.: Exper. Splenektomie in ihrer Wirkg. auf Erythrocyten-Regeneration, Leukocyten-Regulation... Langenb. Arch. klin. Chir. 393, 245-321, 1960

71) Streicher, H. J.: Entwicklung und heutiger Stand der Milzchirurgie. Med. Welt 1960, 2643-2648

72) Streicher, H. J.: Chirurgie der Milz. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1961, 241 S.

73) Streicher, H. J.: Die Operationsindikationen bei hepatolienalen Krankheiten. Intern. Prax. 2, 53, 1962

74) Thaler, H.: Die Leberzirrhosen. Dtsch. med. Wschr. 91, 733- 738, 1966

75) Thum, H. J.: Untersuchungen über Serumfermentaktivitäten in der Chirurgie der Gallenwege. Langenbecks Arch. klin. Chir. 297, 91-100, 1961

76) Tomassini, M.: Rilievi ed aspetti delle splenopatie chirurgice. Arch. ed Atti Soc. ital. Chir. 2, 149-170, 1954

77) Varay, A.; Mallarme, J.: L'hypersplenisme des cirrhoses. Essai de rehabilitation de la splenectomie jumelee ou differee. Arch. Mal. Appar. dig. 52, 833-868, 1963

78) Veith, F. J.; Luck, R. J.; Murray, J. E.: The effects of splenectomy on immunsuppressive regimens in dog and man. Surg. Gynec. Obstet 121, 299-308, 1965

79) Vido, J.; Vido, I.; Moravec, R.: Reaktion der geschädigten Leber bei experimentellem Choledochusverschluß. Acta hepato-splen. 13, 288-232, 1966

80) Wagner, W.: Operationsindikationen bei Leberstörungen. Med. Klin. 54, 1683-1687, 1959

81) Weinreich, J.; Creutzfeldt, W.; Kümmerle, F.: Der Einfluß der Splenektomie auf die Leberfunktion bei Leberzirrhosen. Acta hepato-splen. 7, 272, 1960

82) Weinreich, J.; Creutzfeldt, W.: Der Einfluß der Splenektomie auf die Leberfunktion bei Leberzirrhosen. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 295, 368-371, 1960

83) Wiesner, I. S.; Rawnsley, H. M.; Brooks, P. Senior, J. R.: Sorbitol dehydrogenase in the diagnosis of liver disease. Amer. J. dig. Dis. N. S. 10, 147-151, 1965

84) Womack, N.A.; Peters, R.M.: The significance of splenomegaly in cirrhosis of the liver. Ann. Surg. 153, 1006-1019, 1961

85) Zenker, R.; Berchthold, R.: Die Bedeutung der Korrelationsdiagnostik in der Chirurgie der Milz und Leber. Med. Klin. 56, 505-507, 1961

86) Zwicker, M.: Indikationsstellungen und Ergebnisse in der Milzchirurgie. Dtsch. med. J. 10, 120-127, 1959

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H.-J. Streicher für die Überlassung des Themas, die Korrektur der Arbeit und die Abfassung des Referates und Herrn Professor Dr. med. et Dr. med. dent. H. Heuser für das freundlicherweise übernommene Correferat.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. H. Hartung, der mir bei der Durchführung der Untersuchungen und bei der Abfassung des histologischen Teils der Arbeit beratend zur Seite stand.

Lebenslauf

Am 25. August 1941 wurde ich in Breslau geboren.

1947 begann ich im Alter von 6 Jahren mein erstes Volksschuljahr in Weidenhausen/Eschwege. 1950 wurde ich nach Kassel umgeschult und begann 1952 das humanistische Friedrichsgymnasium in Kassel zu besuchen. Dort bestand ich im Frühjahr 1961 das Abitur. Am 4. April 1961 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen, bei der ich bis zum 30.6.1962 blieb. Im Herbst 1962 begann ich in Mainz das Studium der Zahnheilkunde. Das Physikum bestand ich in Mainz im Wintersemester 1964/65. Im Sommersemester 1965 wechselte ich nach Würzburg, im Wintersemester 1965/66 nach Marburg, wo ich am 20.12.1967 das zahnmedizinische Staatsexamen bestand.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Mainz:	Bäßler, Berg, Berthold, Ehrenbrand, Höhn, Hupfauf, Jung, Kern, Klages, Lang, Langendorff, Laven, Mislin, Müller, Rohen, Sartorius, Straßmann, Thews, Watzka, Wellek.
in Würzburg:	Altmann, Klingmüller, Klütsch, Kuschke, Lieb, Naujoks, Schautz, Schröder, Schwenzer, Stucke.
in Marburg:	Bommer, Dölle, Gedigk, Hering, Heuser, Janke, Knauff, Korb, Lehmann-Grube, Mann, Marx, Niemeyer, Pantke, Pfütz, Rodeck, Schiff, W. Schmid , M. Schmidt, Siegert, Siess, Staib, Strohmeyer.